

Marjan Rupnik¹

Fiziologija ledvic

Kidney Physiology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ledvica – fiziologija, ledvični funkcijski testi

Pričujoči prispevek opisuje, kako ledvice delujejo v normalnih razmerah. Poudarek je na opisu pretoka snovi skozi ledvice predvsem soli, vode in nekaterih proizvodov presnove. Podrobneje so prikazani in razloženi ledvični klirens in protitočni sistemi, pomembni pri tvorbi seča in gospodarjenjem z vodo.

ABSTRACT

KEY WORDS: kidney – physiology, kidney function tests

This chapter describes the normal kidney function. The emphasis is on the mass flow of salts, water and some other products of the metabolism through the kidney tubular system. The clirens and counter-current flow systems and their function in the urin formation and the household of water are outlined.

¹ Prof. dr. Marjan Rupnik, European Neuroscience Institute, Waldweg 33, 37073 Göttingen, Nemčija.

UVOD

Ledvice so organ, ki iz organizma izloča odvečne topljence in vodo. Količina izločene vode je pri zdravem organizmu prilagojena vnosu vode, okolju in dejavnosti organizma. Dandanes prevladuje mnenje, da je zdravo piti pogosteje in več, kot nam narekuje občutek žeje. Dejansko pa v prid tej tezi ni trdne znanstvene osnove. Tudi podatek, da žeja hkrati že pomeni dehidracijo, ne drži, saj spremembe v osmolarnosti plazme značilno prej sprožijo občutek žeje kot pa izločanje antidiuretičnega hormona ob dehidraciji. Večina zdravih, zmerno dejavnih ljudi, v zmernem okolju lahko zgolj sledi fiziološkim potrebam po pitju vode in ne modnemu trendu siljenega vnosa tekočin. Za optimalno hidracijo zadostuje normalno delovanje ledvic.

Pregled ledvične funkcije

Poglavitne funkcije ledvic so:

- uravnavanje osmolarnosti in volumna telesnih tekočin,
- uravnavanje ravnovesja elektrolitov,
- uravnavanje kislinско-baznega ravnovesja,
- izločanje presnovnih proizvodov in tujih snovi,
- tvorba in izločanje hormonov.

Primarno ledvice izločajo vodo in soli, pri čemer je njihova funkcija tesno povezana z drugimi fiziološkimi sistemi, npr. srčno-žilnim, endokrinim in centralnim živčnim sistemom. Poleg tega naj bi v idealnih razmerah dnevni vnos ionov (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , H^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , PO_4^{3-}) ustrezal izločanju teh ionov prek ledvic. Skupaj s pljuči ledvice uravnavajo notranje ravnovesje pH v telesnih tekočinah. Procesi presnove proizvedejo več proizvodov, ki se ravno tako izločajo prek ledvic. Urea nastaja v presnovi aminokislin, urična kislina v presnovi nukleinskih kislin, kreatinin se izloča iz mišič, bilirubin pa iz presnove hemoglobina. Skozi ledvice se izločijo tudi mnoge tuje snovi, npr. zdravila, pesticidi in druge snovi, vnesene s hrano.

Zelo pomembna je tvorba in izločanje ledvičnih hormonov: renina, prostaglandinov in kininov, 1,25-dihidroksivitamina D_3 ter eritropoetina. Renin je udeležen pri aktivaciji renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, ki

uravnava krvni tlak in ravnovesje Na^+ in K^+ . Bradikinin je vazoaktivna snov, ki uravnava pretok krvi skozi ledvice ter skupaj z angiotenzinom II uravnava sistemski pretok krvi. Vitamin D_3 spodbuja resorpcijo Ca^{2+} in nalaganje kosti, medtem ko eritropoetin proži tvorbo rdečih krvničk v kostnem mozgu.

Ledvice si lahko poenostavljeno predstavljamo kot sistem žilnega cevja na eni strani in ledvičnih tubulov na drugi, med katerima se pretakajo telesne tekočine. Posebne lastnosti membran endotelijskih celic kapilar in epitelnih celic v tubulih omogočajo ledvicam, da iz plazme izločijo odvečne snovi in jih zberejo v seču ali pa v plazmo vrnejo koristne snovi. Ker so premiki snovi in vode v ledvicah podobni kot drugje v telesu, si najprej pogledamo, kako se voda in elektroliti razporejajo v celotnem organizmu in zakaj se (ali pa ne) voda premika med notranjostjo celic in zunajceličnim prostorom.

Razporeditev vode v telesu

Celokupna voda v telesu (TBW, angl. *total body water*) predstavlja približno 60% celotne teže telesa. Odstotek vode v telesu je najvišji pri novorojenčkih in odraslih moških, najmanjši pa pri odraslih ženskah in odraslih z obilo maščobnega tkiva. Voda v telesu je razporejena v znotraj- in zunajceličnem prostoru (tabela 1). Znotrajcelična tekočina (ICF, angl. *intracellular fluid*) predstavlja 2/3 celotne tekočine v telesu. Poglavitna kationa v tej tekočini sta K^+ and Mg^{2+} , glavni anioni pa so beljakovine in organski fosfati (adenozin trifosfat (ATP), adenzin difosfat (ADP), in adenzin monofosfat (AMP)).

Zunajcelična tekočina (ECF, angl. *extracellular fluid*) predstavlja približno 1/3 celokupne vode v telesu in je razporejena v medceličnem ali intersticijskem prostoru in plazmi. V tej tekočini je prevladujoč kation Na^+ , glavna aniona pa sta Cl^- in HCO_3^- . Večji del zunajcelične tekočine je v medceličnem prostoru, plazma predstavlja približno 1/4 celotne zunajcelične tekočine (skupaj 1/12 celotne telesne tekočine). Glavne plazemske beljakovine so albumin in globulini.

Sestava medcelične tekočine je enaka plazmi, le da skoraj ne vsebuje beljakovin. Medcelična tekočina je tako ultrafiltrat plazme.

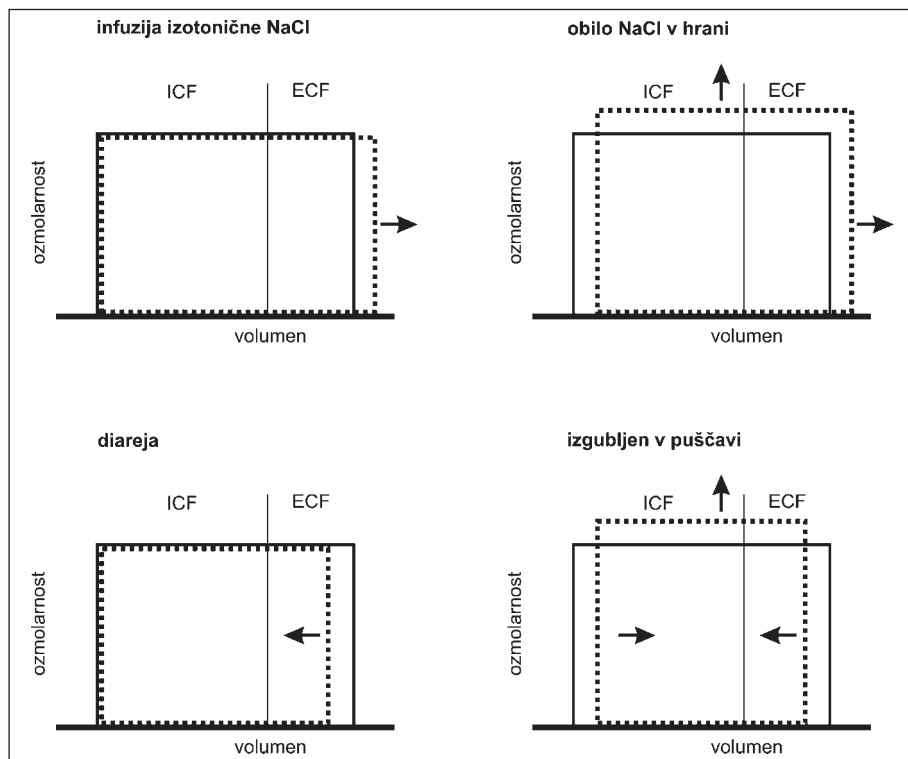
Tabela 1. Telesne tekočine in razdelki. * TBW je približno 60 % skupne telesne teže oziroma 42 litrov pri 70 kg težkem moškem. Spaminsko pomagalo za razumevanje razporeditve telesnih tekočin je pravilo 60–40–20 (TBW je 60 % telesne teže, ICF je 40 % telesne teže, ECF je 20 % telesne teže).

Razdelek	Delež TBW*	Označevalci razdelka	Glavni kation	Glavni anion
TBW	1.0	T ₂ O D ₂ O		
ECF	1/3	Sulfat inulin manitol	Na ⁺	Cl ⁻
plazma	1/12	evansovo modrilo	Na ⁺	HCO ₃ ⁻ Cl ⁻
medcelična tekočina	1/4	posredno (ECF-plazma)	Na ⁺	HCO ₃ ⁻ Cl ⁻
ICF	2/3	posredno (TBW-ECF)	K ⁺	HCO ₃ ⁻ organski fosfati beljakovine

Premiki vode med razdelki

V ravnovesju je osmolarnost znotraj- in zunajcelične tekočine enaka. Kadar se spremeni koncentracija ionov v enem od razdelkov, se ravnovesje poruši. Da bi se to ravnovesje znova vzpostavilo, se med predelki premika voda. Topljenji, kot npr. NaCl in manitol, ne prehajajo celične membrane prosto in so omejeni na zunajcelično tekočino.

Slika 1 prikazuje, kako se voda premika med telesnimi razdelki v različnih fizioloških razmerah. Premiki vode lahko privedejo do povečanja ali pa do zmanjšanja volumna zunajcelične tekočine. Volumen zunajcelične tekočine se poveča, npr. ob infuziji izotonične raztopine soli (NaCl) oziroma ob obilici NaCl v hrani. Infuzija izotonične NaCl povzroči t.i. izoosmotsko povečanje volumna zunajcelične tekočine. Volumen zunajcelične tekočine naraste, vendar brez spremembe v osmolarnosti obeh tekočin. Ker se osmolarnost



Slika 1. Premiki vode med telesnimi razdelki. Volumen in osmolarnost normalne zunajcelične tekočine (ECF) in znotrajcelične tekočine (ICF) sta označena s polno črto. Spremembe v volumnu in osmolarnosti pri različnih fizioloških stanjih so označene s črtkano črto in puščicami.

ne spremeni, se voda med zunaj- in znotrajceličnim prostorom ne premika. V primeru izotoničnega povečanja volumna se koncentracija plazemskih beljakovin in hematokrit zmanjšata, ker dodatek tekočine k zunajcelični tekočini razredči beljakovine in krvne celice. Volumen krvnih celic se ne spremeni, ker ni prišlo do sprememb v osmolarnosti. Posledica povečanja volumna zunajcelične tekočine je povečanje arterijskega tlaka.

Pri prevelikem vnosu soli s hrano pride do hiperosmotskega povečanje volumna zunajcelične tekočine. Hkrati naraste osmolarnost zunajcelične tekočine, ker se dodajajo osmoli (NaCl). Voda se zato iz znotrajceličnega prostora premakne v zunajcelični prostor. Posledica tega premika je, da se v znotrajcelični tekočini osmolarnost povečuje, dokler se ne izenači z osmolarnostjo zunajcelične tekočine. Zaradi premika vode iz celic se poveča volumen zunajcelične raztopine, volumen znotrajcelične pa pade. Koncentracija plazemskih beljakovin in hematokrita se zaradi povečanja volumna zunajcelične tekočine zniža.

Volumen zunajcelične tekočine se zmanjša pri diareji ali ob obsežnem znojenju. Pri diareji se **lahko** izgublja izotonična tekočina, zato pride do izoosmotskega zmanjšanja zunajceličnega volumna. Ker je osmolarnost nespremenjena, se voda ne premika med zunajcelično in znotrajcelično tekočino. Koncentracija plazemskih beljakovin in hematokrita naraste, ker izguba tekočine iz zunajceličnega prostora zgosti beljakovine in krvne celice, vendar se volumen slednjih zaradi izoosmotskih sprememb ne spremeni. Izguba zunajceličnega volumna povzroči padec arterijskega tlaka.

Pri znojenju v puščavi pride do hiperosmotskega zmanjševanja volumna zunajcelične tekočine. Osmolarnost zunajcelične tekočine naraste, ker je znoj hipoosmotski (izguba več vode kot soli). Voda se premakne iz znotrajceličnega prostora, kjer se hkrati povečuje osmolarnost, dokler se ne izenači z osmolarnostjo v zunajcelični tekočini. Koncentracija plazemskih beljakovin naraste, ker se zmanjša volumen zunajcelične tekočine. Čeprav bi se moral povečati tudi hematokrit, se to dejansko ne zgodi zaradi premika vode iz rdečih krvnih celic, tako da le-te ne zavzamejo večjega dela volumna krvi. Ledvice so organ, ki ob normalnem delovanju lahko učinkovi-

to uravnajo odstopanja v volumnu in sestavi zunajcelične tekočine.

Ocenjevanje ledvične funkcije

Pretok krvi in plazme skozi ledvice

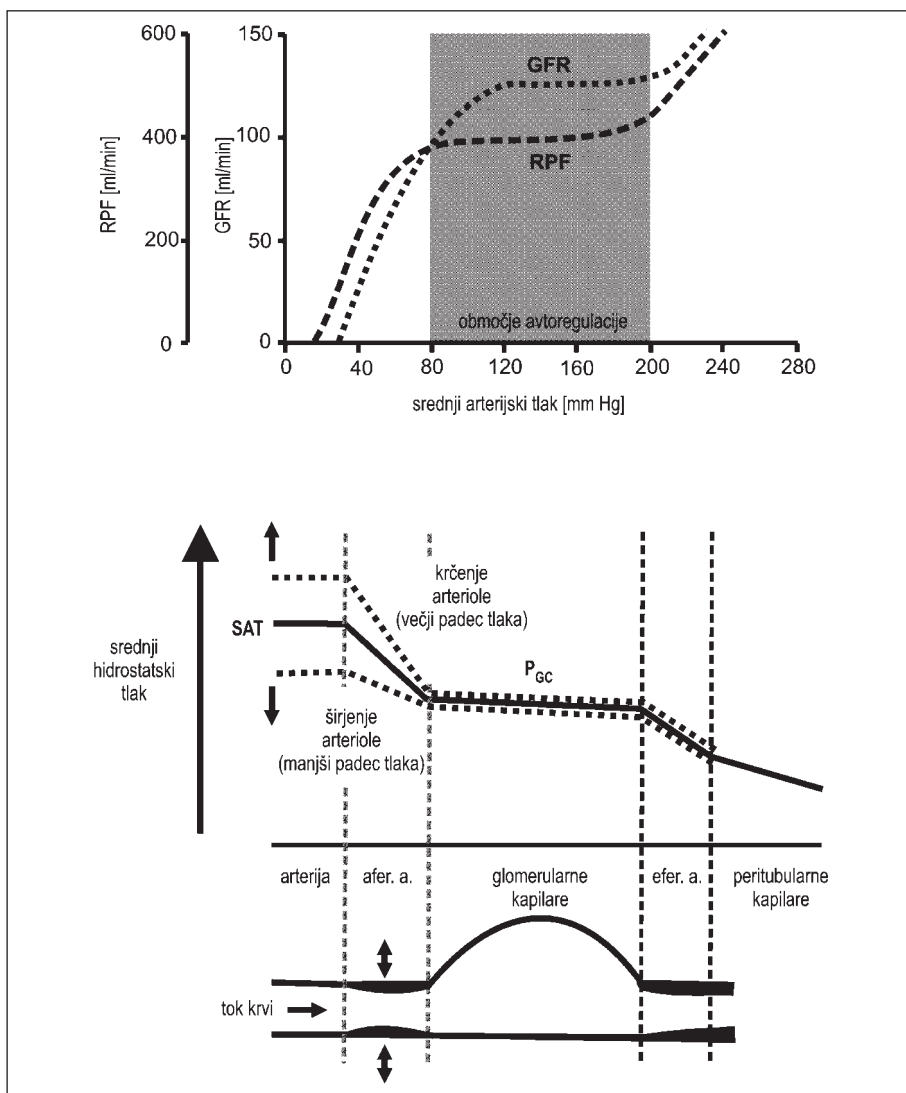
Skozi ledvice teče dobršen del celotnega volumna krvi in znaša 25 % minutnega volumna srca (1200 ml/min). Tok krvi skozi ledvice (RBF, angl. *renal blood flow*) je premosorazmeren razliki med tlakom v ledvični arteriji in ledvični veni in obratno sorazmeren uporu ledvičnega žilja. Pretok krvi skozi ledvice tako pade zaradi krčenja ledvičnih arteriol (slika 2). Krčenje teh arteriol povzročita aktivacija simpatičnega živčnega sistema in hormon angotenzin II. Pri nizki koncentraciji angiotenzina II se v prvi vrsti krčijo odvodne arteriole ter tako vzdržujejo (povečujejo) glumerularno filtracijo. Zaviralci encima, ki spremeni angiotenzin (ACE), nasprotno širijo odvodne arteriole in povzročijo padec v glomerularni filtraciji. Ostale snovi, ki širijo ledvične arterije in tako povečajo pretok krvi skozi ledvice, so: prostaglandina E₂ in I, bradikinin, dušikov oksid (NO) in dopamin. Pretok krvi skozi ledvice je seveda tesno povezan s pretokom plazme (RPF, angl. *renal plasma flow*). Odnos med tema dvema količinama opisuje naslednja enačba:

$$RPF = RBF \times (1 - \text{hematokrit}).$$

Pretok plazme skozi ledvice je enak pretoku krvi, zmanjšan za delež volumna krvi, ki ga zavzema plazma. Pretok plazme skozi ledvice se v fiziologiji uporablja pogosteje, ker ga lahko neposredno merimo. Pretok plazme skozi ledvice merimo prek klirensa paraaminohipurične kisline (PAH, glej poglavje o ledvičnem klirensu).

Avtoregulacija pretoka plazme skozi ledvice

Avtoregulacija pretoka plazme skozi ledvice poteka prek spreminjanja upornosti ledvičnega žilja. Če se spremeni arterijski tlak, premosorazmerna sprememba v upornosti ledvičnega žilja vzdržuje stalen pretok plazme skozi ledvice. Zaradi avtoregulacije je pretok plazme stalen v območju srednjega arterijskega tlaka med 80 in 190 mm Hg (slika 2).



Slika 2. Avtoregulacija pretoka plazme skozi ledvice. Srednji arterijski tlak (SAT) je izračunan kot $1/3$ sistoličnega + $2/3$ diastoličnega krvnega tlaka. Območje avtoregulacije je tako med 90/70 in 260/140 mm Hg. Spremembe hidrostatskega tlaka v ledvični arteriji se uravnava preko krčenja oziroma širjenja dovodnih arteriol in tako vzdržujejo stalen hidrostatski tlak v krvi glomerularne kapilare (P_{GC}).

Avtoregulacija pretoka plazme skozi ledvice vključuje dva temeljna mehanizma, neposredni mišični mehanizem in tubuloglomerularno povratno zvezo. Pri neposrednem mišičnem mehanizmu se ledvične arteriole najprej zaradi povečanega ledvičnega arterijskega tlaka raztegnejo in nato skrčijo. Tako zvišana upornost zagotavlja stalen pretok plazme. Tubuloglomerularna povratna zveza vključuje posebno skupino celic v strukturi, imenova-

ni macula densa, ki zazna povečan priliv krvi, sproži izločanje lokalnih prenašalcev in povzroči krčenje bližnjih dovodnih arteriol (glej tudi sliko 6). Tudi ta mehanizem poveča upornost žilja in tako vzdržuje stalen pretok plazme skozi ledvice.

Hitrost glomerularne filtracije

Filtracija v ledvicah poteka v glomerulusu. Hitrost glomerularne filtracije (GFR, angl. *glo-*

merular flow rate) merimo prek klirensa snovi, ki se v celoti filtrirajo, ne pa tudi reabsorbirajo ali izločajo v ledvičnih tubulih (npr. inulin; glej poglavje o ledvičnem klirensu). V kolikor se zmanjša hitrost glomerularne filtracije, se koncentracija teh snovi v plazmi zviša. Za meritev glomerularne filtracije je primeren tudi kreatinin, ker je normalno prisoten v plazmi in ga v organizem ni treba vnesti. Hitrost glomerularne filtracije pada s starostjo, kljub temu pa se koncentracija kreatinina v plazmi ne zvišuje, ker se hkrati zmanjšuje mišična masa.

Filtracijska frakcija

Filtracijska frakcija (FF) predstavlja delež pretoka plazme skozi ledvice, ki se prefiltrira prek glomerularnih kapilar, in je podana z naslednjo enačbo:

$$FF = \frac{GFR}{RPF}$$

Normalna vrednost filtracijske frakcije je okoli 0,2, ker se normalno preceja 20% plazme. Preostalih 80% plazme prek odvodnih arteriol zapusti glomerularne kapilare in steče v peritubularno žilje. Povečanje filtracijske frakcije povzroči zvišanje koncentracije beljakovin v krvi v peritubularnih kapilah.

Določanje GFR – Starlingove sile

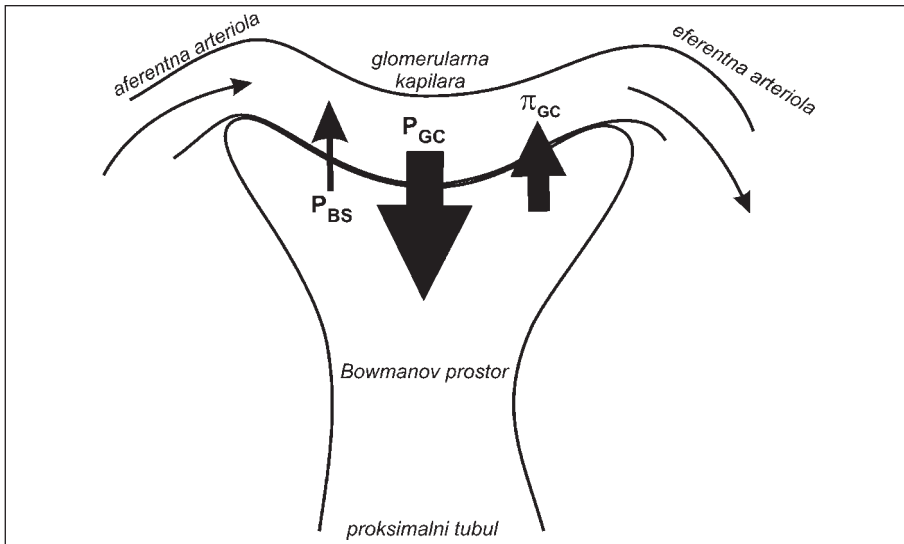
Gonilna sila glomerularne filtracije je neto ultrafiltracijski tlak prek glomerularnih kapilar. Filtracija v glomerularnih kapilah stalno poteka, saj neto ultrafiltracijski tlak vedno potiska tekočino iz kapilare (slika 3). Hitrost glomerularne filtracije lahko izrazimo s Starlingovo enačbo:

$$GFR = K_f [(P_{GC} - P_{BS}) - (\pi_{BS} - \pi_{GC})],$$

kjer je:

K_f – filtracijski koeficient glomerularnih kapilar (odvisen od aktivne površine za filtracijo ter prevodnosti glomerularnih membran);
 P_{GC} in P_{BS} – hidrostatski tlak v glomerularni kapilari (GC, angl. *glomerular capillary*) in Bowmanovem prostoru (BS, angl. *Bowman's space*);
 π_{GC} in π_{BS} – onkotski tlak v glomerularni kapilari in Bowmanovem prostoru.

Pri glomerularni filtraciji je pomembna glomerularna pregrada, ki je sestavljena iz kapilarnega endotelija, bazalne membrane in membrane podocitov. Dodatno bariero predstavljajo negativno nabiti anionski glikoproteini, ki zaradi ionskega odboja preprečijo filtracijo ostalih (tudi negativno nabitih) beljakovin. Filtracijski koeficient glomerularnih kapilar je zelo visok, saj že pri neto presežku



Slika 3. Starlingove sile prek glomerularne kapilare. Debelejše puščice označujejo gonilne sile prek stene glomerularne kapilare. Legenda je v besedilu.

Tabela 2. Učinki sprememb v Starlingovih silah na hitrost glomerularne filtracije in filtracijsko frakcijo.

	Učinek na GFR	Učinek na RPF	Učinek na filtracijo
Skrčenje dovodne arteriole	↓ povzročeno s ↓ P_{GC}	↓	ni spremembe
Skrčenje odvodne arteriole	↑ povzročeno s ↑ P_{GC}	↓	povečana ↑ GFR/↓ RPF
Povišane serumske beljakovine	↓ povzročeno s ↑ π_{GC}	ni spremembe	zmanjšana ↓ GFR/nesprem. RPF
Ledvični kamni	↓ povzročeno s ↑ P_{BS}	ni spremembe	zmanjšana ↓ GFR/nesprem. RPF

(Povprečne referenčne vrednosti v tabeli omenjenih parametrov: GFR 120 ml/min; RPF 650 ml/min; P_{GC} 52 mm Hg; π_{GC} 28 mm Hg; P_{BS} 10 mm Hg; π_{BS} 0,3 mm Hg). Puščice kažejo bodisi porast ali padec vrednosti. Tako naprimer skrčenje dovodne arteriole zaradi padca tlaka v glomerularni kapilari zmanjša pretok plazme skozi ledvice. Povečan onkotski tlak zniža hitrost glomerularne filtracije.

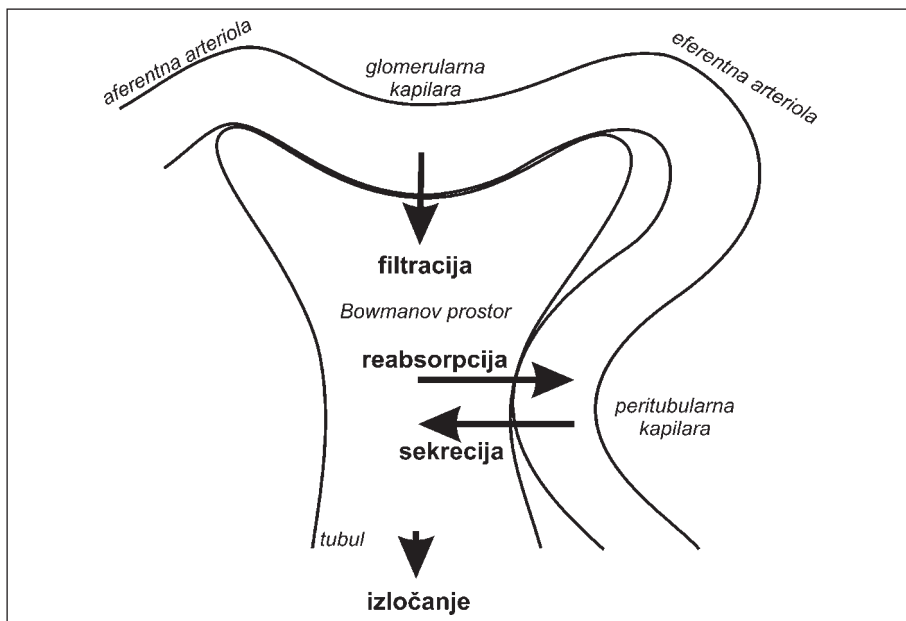
Tabela 3. Zveza med premerom molekule in filtracijo prek glomerularne membrane.

Snov	Premer molekule [nm]	Odstotek filtracije [%]
Urea	0,32	100
Na ⁺	≈ 0,4 (hidriran)	100
K ⁺	≈ 0,6 (hidriran)	100
Glukoza	0,74	100
Mioglobin	3,9	75
Hemoglobin	6,5	3
Albumin	7,2	<0,1

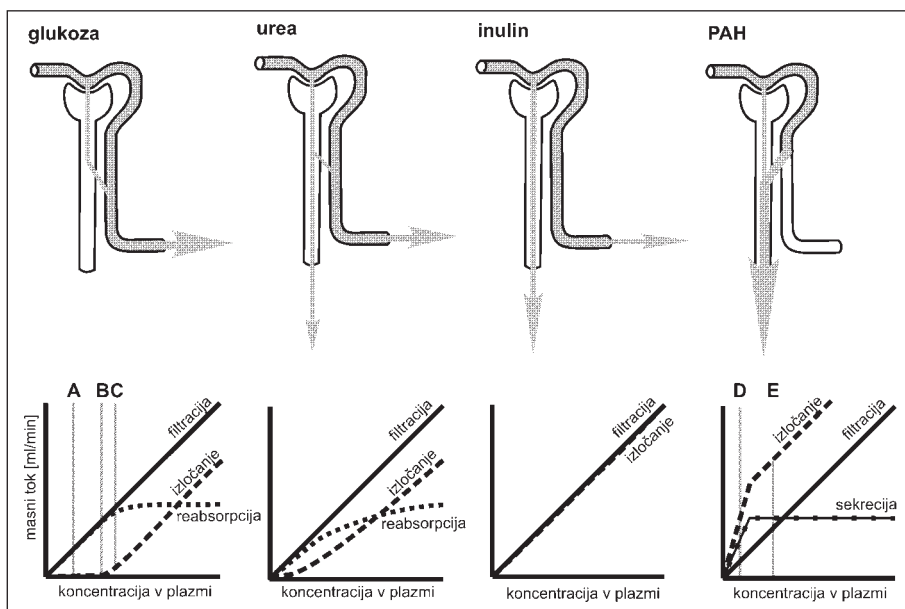
tlaka 10 mm Hg v glomerularni kapilari nastane približno 180 litrov filtrata na dan.

Hidrostatski tlak glomerularne kapilare (P_{GC}) je stalen vzdolž celotne dolžine kapilare (slika 2). Poveča se lahko bodisi pri širjenju dovodne arteriole ali krčenju odvodne arteriole (tabela 2). Zvišanje hidrostatskega tlaka glomerularne kapilare poveča neto ultrafiltracijski tlak in hitrost glomerularne filtracije.

Hidrostatski tlak Bowmanovega prostora je enak hidrostatskemu tlaku v sistemskih kapilarah. Zvišanje v hidrostatskega tlaka



Slika 4. Dejavnosti filtracije, reabsorpcije in sekrecije. Vsota vseh treh dejavnosti je izločanje.



Slika 5. Filtracija, reabsorpcija, sekrecija in izločanje različnih snovi v ledvicah. Slikovna ponazoritev prenosnih dejavnosti v zgornjem delu slike je podrobneje ponazorjena z grafi v spodnjem delu slike. Če je krivulja izločanja pod krivuljo filtracije, se snov reabsorbira. Če je nad njo, se secernira. Pomen navpičnih črt je opisan v besedilu.

v Bowmanovem prostoru zniža neto ultrafiltracijski tlak in hitrost glomerularne filtracije.

Onkotski tlak glomerularne kapilare se običajno povečuje vzdolž glomerularne kapilare, saj filtracija vode zviša koncentracijo beljakovin v krvi glomerularne kapilare. Povečanje onkotskega tlaka v glomerularni kapilari zmanjša neto ultrafiltracijski tlak in hitrost filtracije. Onkotski tlak Bowmanovega prostora je običajno 0, ker se beljakovine v fizioloških razmerah ne filtrirajo (tabela 3).

Primer izračuna višine in smeri neto ultrafiltracijskega tlaka, izračunan s Starlingovo enačbo pri P_{GC} 45 mm Hg, P_{BS} 10 mm Hg in π_{GC} 27 mm Hg.

$$\begin{aligned} \text{Neto ultrafiltracijski tlak} &= (P_{GC} - P_{BS}) - \pi_{GC} = \\ &= (45 \text{ mm Hg} - 10 \text{ mm Hg}) - 27 \text{ mm Hg} = \\ &= + 8 \text{ mm Hg} \end{aligned}$$

Ledvična reabsorpcija, sekrecija in izločanje

Na minuto priteče v ledvice približno 650 ml plazme. Tubulna tekočina je seč vzdolž celotnega nefrona. Manjši del plazme tako konča v seču, preostanek se vrne v plazmo. V seč preidejo le snovi, ki se po filtraciji v glome-

rulusu ne reabsorbirajo v tubulih oziroma tja pridejo prek sekrecije iz peritubularnih kapilar.

Hitrost reabsorpcije in izločanja je razlika med količino mase, filtrirano prek glomerularne membrane, in količino, izločeno v seč. Vrednosti hitrosti reabsorpcije in izločanja lahko izračunamo z naslednjimi enačbami:

$$\begin{aligned} \text{filtracija} &= \text{GFR} \times \text{koncentracija v plazmi} \\ \text{hitrost izločanja} &= \text{volumen seča (V)} \times \text{koncentracija v seču} \\ \text{hitrost reabsorpcije} &= \text{filtracija} - \text{hitrost izločanja} \\ \text{hitrost sekrecije} &= \text{hitrost izločanja} - \text{filtracija} \end{aligned}$$

Če je filtracija večja kot hitrost izločanja, potem poteka neto reabsorpcija snovi. Če je filtracijska obremenitev manjša kot hitrost izločanja, potem poteka neto sekrecija snovi (sliki 4 in 5).

Prenos glukoze v ledvicah

Glukoza je primer snovi, ki se reabsorbira (slika 5). Filtracija glukoze se povečuje premo sorazmerno s koncentracijo glukoze v plazmi. Že takoj v proksimalnem tubulu se reabsorbira večji del glukoze nazaj v kri prek Na^+ -glukoznega prenosa (glej tudi slika 7; substrat (S)

je v tem primeru glukoza). Vendar pa obstaja omejeno število Na⁺-glukoznih prenašalcev. Če je koncentracija glukoze v plazmi nižja kot 250 mg/dl (črta A), se vsa filtrirana glukoza lahko reabsorbira, ker je na razpolago dovolj Na⁺-glukoznih prenašalcev. V tem območju je časovni potek reabsorpcije enak poteku filtracije. Kadar koncentracija glukoze v plazmi preseže 350 mg/ml, se prenašalci nasičijo. Zatorej zvišana koncentracija glukoze v plazmi hkrati ne poveča tudi reabsorpcije. Hitrost reabsorpcije, pri kateri so prenašalci nasičeni, je T_m (črta C).

Pri plazemski koncentraciji glukoze < 250 mg/ml se vsa filtrirana glukoza reabsorbira in tako se nič glukoze ne izloči s sečem. Pražna vrednost (ki je določena s pojavom glukoze v seču) tako znaša približno 250 mg/ml (črta B). Pri koncentracijah glukoze, višjih od 350 mg/ml, se vsa filtrirana glukoza ne more več reabsorbirati in se zato izloči v seču. Območje reabsorpcije glukoze, kjer prenašalci še niso nasičeni, glukoza pa se že pojavlja v seču, se nahaja med pražno vrednostjo in T_m (med črtama B in C). Do tega pojava pride zaradi heterogenosti nefronov in relativno nizke afinitete Na⁺-glukoznih prenašalcev.

Prenos paraaminohipurične kisline (PAH)

Druga skrajnost prehoda skozi ledvice predstavlja prenos paraaminohipurične kisline (slika 5). Podobno kot pri glukozi se filtracija povečuje prenosorazmerno s koncentracijo v plazmi, vendar se PAH ne absorbira v tubulnem sistemu. Nasprotno, preostanek PAH v plazmi se secernira iz peritubulnih kapilar v tubulno tekočino prek prenašalcev v proksimalnem tubulu. Pri nizkih koncentracijah PAH v plazmi sekrecija premo sledi zvišanju koncentracije v plazmi. Ko se prenašalci nasičijo, nadaljnje zviševanje PAH v plazmi ne poveča več sekrecije (T_m). Izločanje PAH je vsota filtracije prek glomerularnih kapilar in sekrecije iz krvi peritubularnih kapilar in seču. Krivulja izločanja PAH je najstrmejša pri nizkih koncentracijah (nižjih kot T_m; črta D). Kadar se T_m preseže in so vsi prenašalci nasičeni, se krivulja izločanja upogne navzdol, dokler ne poteka vzporedno s filtracijo (črta E). Pri koncentracijah, nižjih kot T_m, lahko klirens PAH uporabimo kot mero za pretok plazme skozi ledvice. Podobno kot PAH se

izloča še vrsta drugih tako notranjih kot zunanjih snovi. Prek sekrecije se izločajo anioni (urat, oksalat, hipurat, penicilin, salicilat) in kationi (kreatinin, dopamin, adrenalin, kinin).

Ledvični klirens

Ledvični klirens je izračun, ki nam pomaga oceniti dejavnost ledvic. Po definiciji je ledvični klirens volumen plazme, iz katerega ledvice v nekem času popolnoma odstranijo obravnavano snov (glej tudi sliko 5). Ledvični klirens ima enoto ml/min ali ml/24 ur in se izračuna po splošni enačbi:

$$C = \frac{UV}{P},$$

kjer je:

C = klirens (ml/min ali ml/24 ur),

U = koncentracija v seču (mg/ml ali mol/l),

V = volumen seča/čas (ml/min),

P = koncentracija v plazmi (mg/ml ali mol/l).

Klirens za Na⁺ pri [Na⁺] v plazmi 140 mM in v seču 700 mM ter pretoku seča 1 ml/min tako znaša:

$$C_{Na^+} = \frac{[U]_{Na^+} \times V}{[P]_{Na^+}} = \frac{700 \text{ mM} \times 1 \text{ ml/min}}{140 \text{ mM}} = 5 \text{ ml/min}.$$

Če se neka snov ne izloča iz ledvic, je njen klirens enak nič (slika 5). Klirens nekaterih pomembnih nutrientov, npr. glukoze in aminokislilin, je nič in se praktično ne izločajo. Druga skrajnost je dosežena, kadar se snov maksimalno izloča (slika 5, PAH).

Dve inertni snovi s posebnimi lastnostmi nam olajšata razlago ledvičnega klirensa. Inulin se v ledvicah zgolj filtrira, ne pa tudi reabsorbira ali izloča v ledvičnih tubulih, zato je mera za hitrost glomerularne filtracije (slika 5, inulin).

$$GFR = C_{inulin} = \frac{[U]_{inulin} V}{[P]_{inulin}}.$$

Če je plazemska koncentracija inulina 1 mg/ml in če je volumen seča, odvzet v eni uri, 60 ml in vsebuje 120 mg/ml inulina, potem je hitrost glomerularne filtracije naslednja:

$$GFR = \frac{[U]_{inulin} \times V}{[P]_{inulin}} = \frac{120 \text{ mg/ml} \times 1 \text{ ml/min}}{1 \text{ mg/ml}} = 120 \text{ ml/min}.$$

Že prej smo omenili PAH, ki se filtrira in še dodatno secernira, se pa ne reabsorbira, tako da se v celoti izloči iz ledvice (slika 5, PAH). Tok PAH skozi ledvice je tako enak toku plazme in se zato uporablja za meritev pretoka plazme skozi ledvice:

$$RPF = C_{PAH} = \frac{[U]_{PAH} V}{[P]_{PAH}}$$

Zavedati se je treba, da klirens PAH meri efektivni pretok plazme skozi ledvice in podceni pravo vrednost za približno 10%. Klirens PAH namreč ne meri pretoka plazme skozi del ledvic, kjer filtracija in izločanje ne potekata.

Snovi z najvišjim klirensom so tiste, ki se v seč izločajo tako s filtracijo iz glomerularnih kapilar in sekrecijo iz krvi peritubularnih kapilar v seč (PAH). Snovi z najnižjim klirensom so tiste, ki se bodisi ne filtrirajo (npr. beljakovine) ali se filtrirajo in se nato reabsorbirajo v kri peritubularnih kapilar (npr. Na^+ , glukoza, aminokislina, HCO_3^- , Cl^-). In končno, snovi, katerih klirens je enak hitrosti glomerularne filtracije, so tiste, ki se prosto filtrirajo, se pa ne reabsorbirajo ali secernirajo (npr. inulin) ter jih lahko uporabljamo kot glomerularne označevalce. Primerjava klirensov za različne spojine pokaže naslednjo razporeditev izmerjenega klirensa: $\text{PAH} > \text{K}^+$ (visok delež K^+ v prehrani) $>$ inulin $>$ urea $>$ Na^+ $>$ glukoza, aminokislina in HCO_3^- (primerjaj s sliko 5, od desne proti levi klirens pada).

Za oceno prenosa topljencev v ledvicah se pogosto uporablja razmerje TF/P_x , ki primerja koncentracijo snovi v tubulni tekočini na poljubni točki vzdolž nefrona s koncentracijo v plazmi. V kolikor je razmerje $\text{TF}/\text{P}_x = 1$, potem reabsorpcije te snovi ni ali pa je reabsorpcija te snovi proporcionalna reabsorpciji vode. Razmerje $\text{TF}/\text{P}_{\text{Na}} = 1$ pomeni, da je koncentracija Na^+ v seču in plazmi enaka. Za vse snovi, ki se prosto filtrirajo, je razmerje v Bowmanovem prostoru = 1 (pred reabsorpcijo in sekrecijo, ki spremenita sestavo tubulne tekočine). V primeru, da je $\text{TF}/\text{P}_x < 1$, potem je reabsorpcija snovi večja kot reabsorpcija vode in koncentracija tega topljenca v tubulni tekočini je nižja kot v plazmi. Če pa je $\text{TF}/\text{P}_x > 1$, potem je reabsorpcija snovi manjša kot reabsorpcija vode ali pa se snov secernira.

Razmerje $\text{TF}/\text{P}_{\text{inulin}}$ se uporablja kot mera za reabsorpcijo vode vzdolž nefrona. Vrednost

razmerja narašča, ko se voda reabsorbira. Ker se inulin prosto filtrira, ne pa tudi reabsorbira ali secernira, je njegova koncentracija v tubularni tekočini določena zgolj s tem, koliko vode ostane v tubulni tekočini. Frakcijo filtrirane vode, ki se je reabsorbirala, lahko izračunamo na naslednji način:

frakcija reabsorbirane vode = $1 - 1/[\text{TF}/\text{P}]_{\text{inulin}}$.

Če se 50% filtrirane vode reabsorbira, je $\text{TF}/\text{P}_{\text{inulin}} = 2$. Če je $\text{TF}/\text{P}_{\text{inulin}} = 3$, potem se je absorbiralo 67% filtrirane vode.

Dvojno razmerje $[\text{TF}/\text{P}]_x/[\text{TF}/\text{P}]_{\text{inulin}}$ pa lahko uporabimo zato, da popravimo razmerje TF/P_x za reabsorpcijo vode. Vrednost dvojnega razmerja nam pove frakcijo filtrata na poljubni točki vzdolž nefrona. Če je tako razmerje $[\text{TF}/\text{P}]_x/[\text{TF}/\text{P}]_{\text{inulin}} = 0,3$ na koncu proksimalnega tubula, to pomeni, da je 30% filtriranega K^+ ostalo v tubulni tekočini, 70% pa se ga je absorbiralo nazaj v kri.

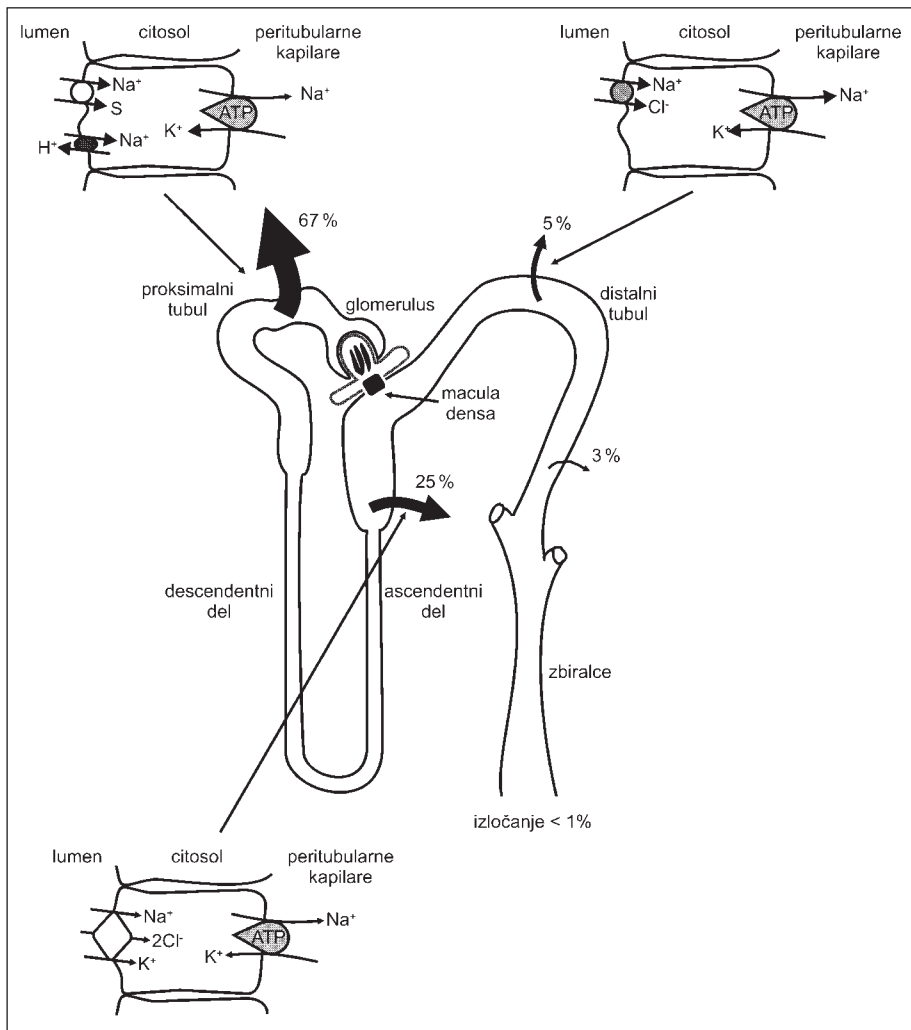
Uravnavanje soli

Na^+ se prosto filtrira prek glomerularnih kapilar, zato je koncentracija Na^+ v tubularni tekočini Bowmanovega prostora enaka tisti v plazmi ($\text{TF}/\text{P}_{\text{Na}} = 1$). Na^+ se reabsorbira vzdolž celotnega nefrona. Le majhen delež ($< 1\%$ filtrata) se izloči s sečem (slika 6). V različnih odsekih ledvičnih tubulov se absorbira različen delež Na^+ prek različnih prenosnih mehanizmov, kot je ponazorjeno na sliki 6.

Reabsorpcija Na^+ v proksimalnem tubulu

Proksimalni tubul tako reabsorbira 2/3 filtriranega Na^+ in vode in je mesto glomerotubularnega ravnovesja. Reabsorpcija Na^+ v tem odseku je izoosmotska dejavnost, ker sta reabsorpcija Na^+ in vode v proksimalnem tubulu proporcionalni in sta tako $\text{TF}/\text{P}_{\text{Na}}$ in $\text{TF}/\text{P}_{\text{osm}}$ enaka 1.

V začetnem delu proksimalnega tubula se absorbirajo Na^+ in voda s HCO_3^- , glukozo, aminokislinami, fosfati in laktatom. Z aktivnimi prenosni se glukoza in aminokislina v celoti reabsorbirajo v kri. Na^+ se hkrati reabsorbira z aktivnim prenosom prek izmenjave Na^+-K^+ , ki je neposredno povezan z reabsorpcijo filtriranega HCO_3^- . Zaviralci karbonske anhidraze (npr. acetazolamid) so diuretiki, ki delujejo na ta del proksimalnega tubula prek



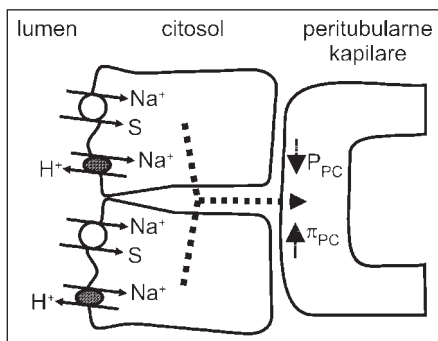
Slika 6. Pretok Na^+ v nefronu. Puščice označujejo reabsorpcijo Na^+ . Številke označujejo odstotek Na^+ , ki se reabsorbira ali izloči. Ob sliki so prikazani poglavitni mehanizmi prenosa Na^+ iz svetline tubulov v peritubularne kapilare. Podrobnosti so opisane v besedilu.

zavrtja reabsorpcije HCO_3^- . V srednjem in zadnjem delu proksimalnega tubula so glukoza, aminokislina in HCO_3^- že v celoti odstranjeni iz tubulne tekočine. Na^+ se v teh dveh segmentih reabsorbira s skupaj s Cl^- (slika 6).

Glomerutubularno ravnovesje v proksimalnem tubulu vzdržuje stalno frakcijsko reabsorpcijo Na^+ in vode (67%). Če bi hitrost glomerularne filtracije spontano narasla, bi brez tega ravnovesja narasla tudi količina filtriranega Na^+ . Brez prilagoditev v reabsorpciji bi to pomenilo povečanje izločanja Na^+ . Meha-

nizem glomerotubularnega ravnovesja temelji na Starlingovih silah v peritubularnih kapilarah (slika 3). Te sile spremenijo reabsorpcijo Na^+ in vode v proksimalnem tubulu (slika 6).

Pot izoosmotske reabsorpcije tekočine poteka iz svetline prek celic proksimalnega tubula v stranski medcelični prostor in nato v kri peritubularnih kapilar (slika 7). Koliko izoosmotske tekočine se bo reabsorbiralo, je v celoti odvisno od Starlingovih sil v peritubularnih kapilarah. Reabsorpcija tekočine narašča, kadar se poveča π_{PC} , in pade, ko se le-ta zmanjša. Povečanje hitrosti glomerularne



Slika 7. Mehanizem izoosmotske reabsorpcije v proksimalnem tubulu. Črtkana črta prikazuje pot reabsorpcije Na^+ . Povečanje π_{PC} in zmanjšanje P_{PC} povzročita povečanje izoosmotske reabsorpcije.

filtracije zviša koncentracijo beljakovin in π_{PC} v peritubulnih kapilarah. To povečanje nato zviša reabsorpcijo.

Spremembe v volumnu zunajcelične tekočine značilno vplivajo na reabsorpcijo v proksimalnem tubulu. Zmanjšanje volumna zunajcelične tekočine zviša koncentracijo beljakovin in π_{PC} ter zmanjša P_{PC} v peritubulnih kapilarah. Skupaj te spremembe v Starlingovih silah v peritubulnih kapilarah povečajo reabsorpcijo v proksimalnem tubulu. Nasprotno, povečanje volumna zunajcelične tekočine zniža koncentracijo beljakovin in π_{PC} ter poveča P_{PC} v peritubulnih kapilarah. Skupaj te spremembe v Starlingovih silah v peritubulnih kapilarah zmanjšajo reabsorpcijo v proksimalnem tubulu.

Reabsorpcija Na^+ v odebeljenem ascendentnem delu Henlejeve zanke

V odebeljenem ascendentnem delu Henlejeve zanke se reabsorbira 25 % filtriranega Na^+ . Luminalna membrana je prekrita z aktivnimi prenašalci $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$, ki so tarča diuretikov

zanke (slika 6). Ta del zanke je neprepusten za vodo, zato se NaCl reabsorbira brez vode. Posledično se koncentracija Na^+ in osmolarlost v tubulni tekočini zmanjša pod raven teh vrednosti v plazmi (razmerji TF/P_{Na} in $\text{TF}/P_{\text{osm}} < 1,0$). V tem segmentu se torej seč redči.

Distalni tubul in zbiralce

Distalni tubul in zbiralce skupaj reabsorbirata dodatnih 8 % filtriranega Na^+ (slika 6). V začetnem delu distalnega tubula se Na^+ reabsorbira prek aktivnega prenašalca Na^+-Cl^- . Tudi ta del zanke je neprepusten za vodo, reabsorbira se samo NaCl , zato se seč še nadalje redči.

V epitelu končnega dela distalnega tubula najdemo dva celična tipa, principalne celice in α -interkalarne celice. Principalne celice reabsorbirajo Na^+ in vodo ter secernirajo K^+ . Aldosteron poveča reabsorpcijo Na^+ in poveča sekrecijo K^+ . Učinek aldosterona (kot pri ostalih steroidnih hormonih) traja nekaj ur in vključuje proizvodnjo novih beljakovin. Aldosteron vpliva na reabsorpcijo približno 2 % filtriranega Na^+ . Antidiuretični hormon (ADH) poveča propustnost za vodo prek povečanja števila vodnih kanalov (akvaporinov) v luminalni membrani principalnih celic. V odsotnosti ADH pa so principalne celice praktično nepropustne za vodo.

Uravnavanje K^+

Premiki K^+ med znotraj- in zunajcelično tekočino

Večina K^+ v organizmu se nahaja v znotrajcelični tekočini. Premik K^+ iz celic vodi v hiperkalemijo, premik K^+ v celice pa v hipokalemijo (tabela 4).

Tabela 4. Premiki K^+ med znotraj- in zunajcelično tekočino.

Povzročil premik K^+ iz celic (hiperkalemija)	Povzročil premik K^+ v celice (hipokalemija)
pomanjkanje inzulina	Inzulin
β -adrenergični antagonisti	β -adrenergični agonisti
acidoza (zamenjava zunajcel. H^+ za znotrajcel. K^+)	alkaloza (zamenjava znotrajcel. H^+ za zunajcel. K^+)
hiperosmolarlost (voda steče iz celice, K^+ sledi z difuzijo)	hipoosmolarlost (voda steče v celico, K^+ sledi z difuzijo)
zaviralci Na^+-K^+ črpalke (digitalis; kadar črpalke ne deluje, se K^+ ne vrača v celico)	
telesna dejavnost	
liza celice	

Urnvananje K⁺ ravnovesja prek ledvic

Podobno kot Na⁺ se tudi K⁺ filtrira, reabsorbira in secernira v nefronu. K⁺ ravnovesje je doseženo, kadar je izločanje s sečem enako vnosu prek hrane. Izločanje K⁺ lahko zelo niha (med 1 in 110 % filtrata), odvisno od različnih dejavnikov (slika 8).

Reabsorpcija K⁺ pred distalnim tubulom

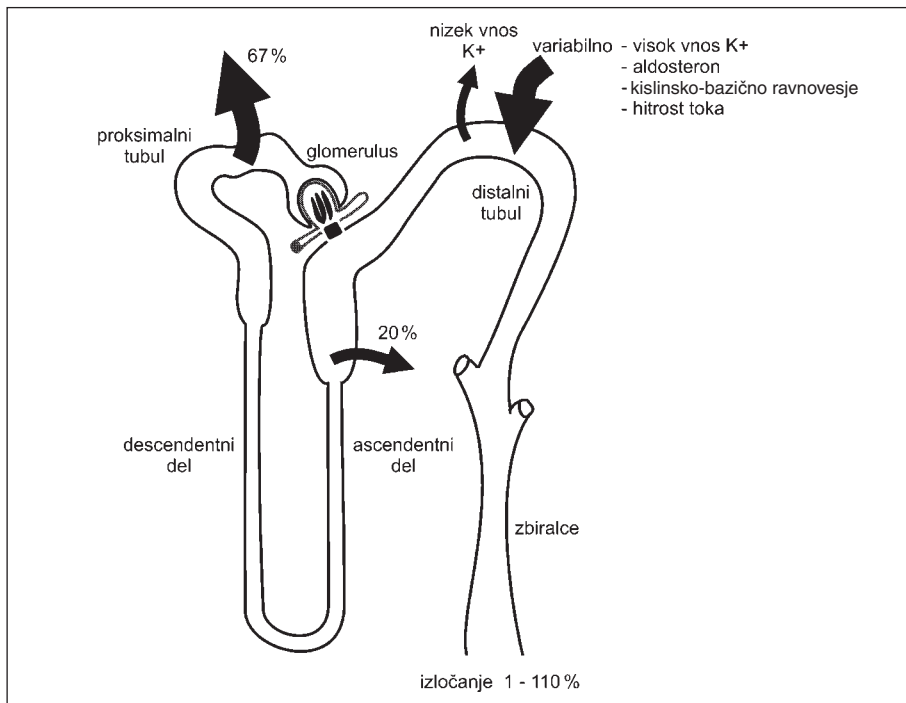
V proksimalnem tubulu se reabsorbira 67 % filtriranega K⁺ skupaj z Na⁺ in vodo (slika 6). V odebeljenem ascendentnem delu se reabsorbira 20 % filtriranega K⁺. Reabsorpcija vključuje aktivni prenašalec Na⁺-K⁺-2Cl⁻ v luminalni membrani celic Henlejeve zanke (slika 6).

Reabsorpcija in izločanje K⁺ v distalnem tubulu in zbiralcu

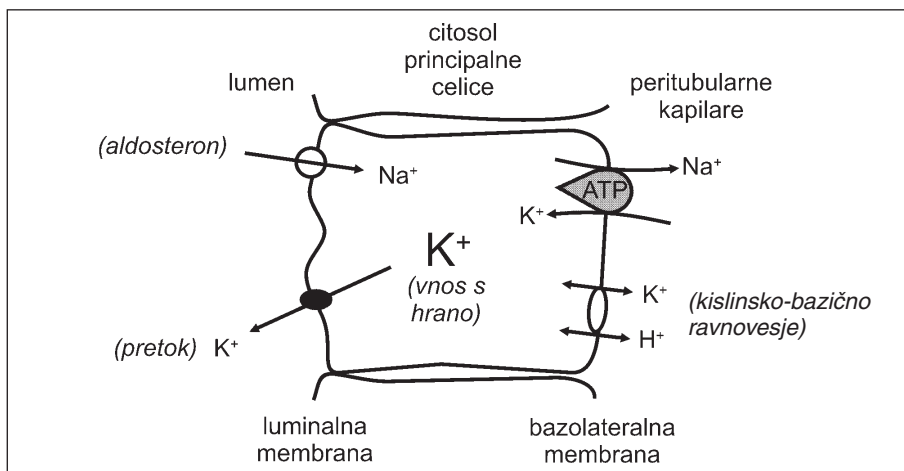
V distalnem tubulu in zbiralcu se K⁺ reabsorbira ali izloči, odvisno od količine s hrano vnešenega K⁺ (slika 8). Reabsorpcija K⁺ poteka prek H⁺, K⁺-ATPaze v luminalni membrani

α-interkalarnih celic. Poteka le v primeru, če je K⁺ v prehrani malo (izguba K⁺). Izločanje K⁺ v teh razmerah je nizko, le 1 %, ker se K⁺ aktivno zadržuje (tabela 5).

Sekrecija K⁺ poteka iz principalnih celic in je lahko zelo spremenljiva. Podobno spremenljivo je lahko tudi izločanje K⁺. Sekrecija K⁺ je odvisna od vnosa K⁺ s prehrano, ravni aldosterona, kislinsko-bazičnega ravnovesja in pretoka seča. Distalna sekrecija K⁺ vključuje tako bazolateralno kot luminalno membrano principalnih celic (slika 9). Na bazolateralni membrani se K⁺ aktivno prenaša v celico prek črpalke Na⁺-K⁺. Kot v večini celic v organizmu ta mehanizem vzdržuje visoko znotrajcelično koncentracijo K⁺. Na luminalni membrani se K⁺ pasivno secernira v svetlino prek K⁺-ionskih kanalov. Obseg tega pasivnega prenosa je določen s kemičnim in električnim gradientom prek luminalne membrane. Dejavnosti, ki povečajo znotrajcelično koncentracijo K⁺ ali zmanjšajo luminalno koncentracijo tega iona, povečajo sekrecijo K⁺. Nasprotno dejavnosti, ki znižajo znotrajcelično koncentracijo K⁺,



Slika 8. Urnvananje K⁺ v nefronu. Puščice označujejo reabsorpcijo in sekrecijo K⁺. Številke kažejo odstotek filtrata, ki se reabsorbira, secernira oziroma izloči.



Slika 9. Mehanizem sekrecije K^+ iz principalne celice distalnega tubula.

zmanjšajo sekrecijo K^+ . Distalna sekrecija K^+ prek principalnih celic se poveča, kadar naraste elektrokemijska gonilna sila za K^+ prek luminalne membrane. V obratnem primeru se sekrecija zmanjša.

Velik vnos K^+ povečuje sekrecijo, nizek vnos jo zmanjšuje. Pri velikem vnosu K^+ se zviša znotrajcelična koncentracija K^+ , gonilna sila narašča. Pri nizkem vnosu K^+ se zniža znotrajcelična koncentracija K^+ , gonilna sila pade. Hkrati se poveča reabsorpcija K^+ prek H^+ , K^+ -ATPaze v α -interkalarnih celicah.

Tudi aldosteron poveča sekrecijo K^+ . Mehanizem delovanja aldosterona vključuje povečan vstop Na^+ v celice prek luminalne membrane in posledično povečano izčrpavanje Na^+ prek črpalke Na^+-K^+ . Spodbuda te črpalke sočasno poveča privzemanje K^+ v principalne celice, koncentracija K^+ v citosolu se zviša in poveča se gonilna sila za sekrecijo K^+ . Aldosteron hkrati poveča število luminalnih K^+ kanalov.

Ker se H^+ in K^+ učinkovito izmenjujeta na bazolateralni membrani, acidoza zmanjša

sekrecijo K^+ . Kri vsebuje presežek H^+ , zato H^+ vstopa v celice prek bazolateralne membrane in K^+ zapušča celico. Zato se zmanjša gonilna sila in hkrati sekrecija K^+ . Nasprotno alkalozna poveča sekrecijo K^+ . V tem primeru v medceličnini primanjkuje H^+ , zato se H^+ splavlja iz celic prek bazolateralne membrane in K^+ vstopa v celico. Znotrajcelična koncentracija in gonilna sila narasteta in sekrecija se poveča. Iz podobnega razloga se sekrecija K^+ poveča zaradi presežka anionov (npr. HCO_3^-) v svetlini tubulov. Pregled hormonov, ki delujejo na ledvice, in njihovi učinki so povzeti v Tabeli 6.

Uravnavanje uree, fosfatov, kalcija in magnezija

Urea

Približno 50% filtrirane uree se pasivno reabsorbira v proksimalnem tubulu. Distalni tubul, kortikalni in zunanji medularni zbirni vodi so neprepustni za ureo, zato se urea v tem delu ne absorbira. ADH poveča propustnost za ureo v notranjih medularnih zbiralcih. Reabsorpcija uree slednjih zbiralcev prispeva k recikliranju uree in razvoju kortikopapilarnega osmotskega gradienta (glej poglavje Ledvični protitočni sistem in ADH).

Fostat

Vsaj 85% filtriranega fosfata se reabsorbira v proksimalnem tubulu prek Na^+ -fosfatnega

Tabela 5. Spremembe v distalni sekreciji K^+ .

Povzroči povečano sekrecijo K^+	Povzroči zmanjšano sekrecijo K^+
visok vnos K^+ s hrano	nizek vnos K^+
hiperaldosteronizem	hipoaldosteronizem
alkalozna	acidoza
tiazidni diuretiki	diuretiki, ki zadržujejo K^+
luminalni ioni	

Tabela 6. Pregled glavnih hormonov v ledvicah. Referenčne vrednosti koncentracij za v tabeli omenjene ione so: Ca^{2+} 2,10–2,55 mmol/l; K^+ 3,8–4,9 mmol/l. Osmolarnost je v območju med 280–295 mOsm/kg H_2O .

Hormon	Spodbuda za izločanje	Časovni potek	Mehanizem delovanja	Učinek na ledvice
PTH	↓ konc. Ca^{2+} v plazmi	hiter	bazolateralni receptor adenililna ciklaza cAMP → seč	↓ reabsorpcija fosfata (proksimalni tubul) ↑ reabsorpcija kalcija (distalni tubul) spodbuja 1 α -hidroksilazo (proksimalni tubul)
ADH	↑ osmolarnost plazme ↓ volumen krvi	hiter	bazolateralni V_2 -receptor adenililna ciklaza cAMP (opomba: V_1 -receptorji so v žilah, mehanizem je $\text{Ca}^{2+} - \text{IP}_3$)	↑ H_2O -prepustnost (končni distalni tubul in zbirni vod principalne celice)
aldosteron	↓ volumen krvi (prek renin-angiotenzin II) ↑ plazemski K^+	počasen	proizvodnja novih beljakovin	↑ reabsorpcija Na^+ (principalne celice distalnega tubula) ↑ sekrecija K^+ (principalne celice distalnega tubula) ↑ sekrecija H^+ (α -interkalarne celice distalnega tubula)
ANF	↑ atrijski tlak	hiter	gvanililna ciklaza, cGMP	↑ GFR ↓ reabsorpcija Na^+
angiotenzin II	↓ volumen krvi (prek renina)	hiter		↑ izmenjava $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ in reabsorpcija HCO_3^- (proksimalni tubul)

aktivnega prenosa. Ker distalni deli nefrona fosfata ne reabsorbirajo, se približno 15 % stalno izloča v seč. Paratiroidni hormon (PTH) zavira reabsorpcijo fosfata v proksimalnem tubulu prek aktivacije adenililne ciklaze, tvorbe cAMP in zavrtja Na^+ -fosfatnega aktivnega prenosa. PTH tako povzroča fosfaturijo in povečan cAMP v seču. Fosfat je sečni pufer za H^+ , izločanje H_2PO_4^- se imenuje titrabilna kislina.

Kalcij

Približno 60 % plazemskega kalcija se filtrira prek glomerularnih kapilar. Skupaj proksimalni tubul in odebeljeni ascendentni del reabsorbirata več kot 90 % filtriranega Ca^{2+} s pasivnimi dejavnostmi, ki so vezane na reabsorpcijo Na^+ . Distalni tubul in zbiralce reabsorbirata dodatnih 8 % filtriranega Ca^{2+} v aktivni dejavnosti. PTH poveča reabsorpcijo Ca^{2+} prek aktivacije adenilil ciklaze v distalnem tubulu.

Magnezij

Magnezij se reabsorbira v proksimalnem tubulu, odebeljenem ascendentnem delu

Henlejeve zanke in distalnem tubulu. V odebeljenem ascendentnem delu Mg^{2+} in Ca^{2+} tekmujeta pri reabsorpciji, zatorej hiperkalcemija povzroči povečano izločanje Mg^{2+} (prek zavrtja reabsorpcije Mg^{2+}). Podobno hipermažnezemija povzroči povečano izločanje Ca^{2+} (prek zmanjšane reabsorpcije Ca^{2+}).

Ledvični protitočni sistem in ADH

Uravnavanje osmolarnosti plazme poteka prek spremembe izločanja vode glede na količino izločenega topljenca. Pri pomanjkanju vode naraste osmolarnost plazme, kar spodbuja osmoreceptorje v anteriornem hipotalamusu in sproži sekrecijo ADH iz zadajšnjega režnja hipofize. ADH poveča propustnost za vodo v zadnjem delu distalnega tubula in zbiralcu in tako poveča reabsorpcijo vode. Povečana reabsorpcija vode povzroči povečanje osmolarnosti seča in zmanjšan volumen seča. Osmolarnost plazme se normalizira.

Pri povečanem vnosu vode se zmanjša osmolarnost plazme, kar zavira osmoreceptorje v sprednjem hipotalamusu in zmanjša

sekrecijo ADH iz hipofize. Pomanjkanje ADH zmanjša propustnost za vodo v distalnem tubulu in zbiralcu, tako da se zmanjša reabsorpcija vode. Osmolarnost seča se zmanjša, volumen zato poveča in osmolarnost plazme se vrne v normalno območje.

Koncentriranje in redčenja seča, potrebno za vzdrževanje ravnovesja v osmolarnosti plazme, zahteva usklajeno delovanje štirih dejavnosti:

- sistem tubulov Henlejeve zanke, ki kot protitočni pomnoževalci ustvarjajo medcelični osmotski gradient med ledvično skorjo in papilo (kortikopapilarni osmotski gradient);
- sistem žilja vasa recta, ki kot protitočni izmenjevalci pomagajo pri vzdrževanju tega gradienta;
- kroženje uree;
- učinek ADH, ki uravnava propustnost zadnjega dela distalnega tubula, ter kortikalnih in medularnih zbiralca za vodo.

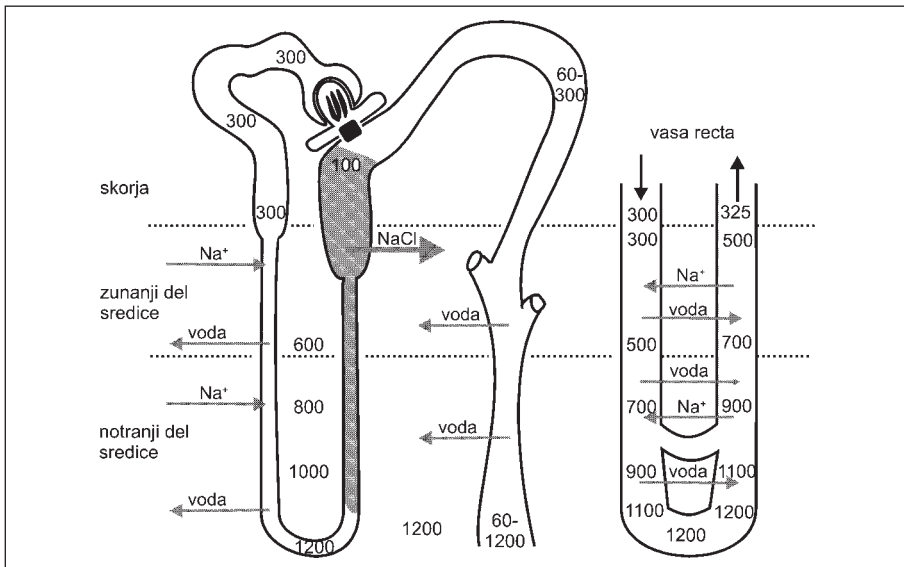
Protitočno pomnoževanje v Henlejevih zankah

Henlejeve zanke igrajo osrednjo vlogo pri vzpostavitvi in povečevanju osmotskega gradienta v ledvični medceličnici, ki se razteza

med ledvično skorjo in konico papile. Pri človeku je normalna osmolarnost medceličnine ledvične skorje 300 mOsm/l, v medceličnini papile pa lahko naraste do 1200 mOsm/l (slika 10). Tako visok gradient lahko nastane zgolj s pomočjo protitočnega pomnoževanja v tubulih Henlejevih zank. Izgradnja gradienta temelji na aktivnem prenosu (ob porabi ATP) NaCl iz ascendentnega dela zanke. Povečana osmolarnost, do katere pride pri izčrpanju soli, se še dodatno okrepi s protitočnim tokom skozi descendentni del zanke.

Protitočna izmenjava v vasa recta

Protitočno pomnoževanje vzpostavlja osmotski gradient med ledvično skorjo in papilo. Vzdrževanje visokega gradienta prek koncentracije topljencev v medceličnini sredice je možno zaradi šibke prekrvljenosti tega dela ledvic. Tok krvi skozi ledvično sredico je manjši od toka skozi skorjo, saj zgolj 7 % celotnega toka teče skozi sredico. Pretok krvi skozi ledvično sredico je omejen na sistem kapilar vasa recta, ki potekajo vzporedno s tubuli Henlejeve zanke in zbiralca. Tako delujejo kot protitočni izmenjevalci in učinkovito zakasnijo izplavljanje topljencev iz ledvične sredice (slika 10). Kapilare v vasa recta so visoko propustne



Slika 10. Protitočna sistema v ledvicah. Protitočno pomnoževanje ob porabi celične energije v nefronu in protitočna izmenjava in vasa recta. Podroben opis je v besedilu.

za topljence in vodo. Kri znotraj teh kapilar v descendentni smeri teče iz skorje v sredico in pri tem vstopa v področje vedno višje osmolarnosti. Kri znotraj vasa recta tako pridobiva topljence in izgublja vodo ter se tako izenačuje z osmolarnostjo lokalne medceličnine, ki je na koncu teh kapilar enaka medceličnini sredice. Pri povratku krvi skozi ascendentne kapilare vasa recta proti ledvični skorji se okoliška osmolarnost zmanjšuje. Kri izgublja topljence in pridobiva vodo ter se tako osmotsko izenačuje z medceličnino ledvične skorje. Sestava topljencev v krvi ascendentnega dela vasa recta pa ni povsem enaka tisti v descendentnem delu. Povratna kri ima malce višjo osmolarnost, ker se del topljencev vseeno izplavi (npr. NaCl). Vasa recta sicer nasprotujejo osmotskemu gradientu med skorjo in papilo, vendar zaradi majhnega pretoka učinki osmotske izmenjave bolj prispevajo k vzdrževanju gradienta kot pa njegovemu rušenju. Protitočno izmenjevanje ne potrebuje energije za prenos topljencev, kot je to v primeru protitočnega pomnoževanja, zato predstavljajo energijsko ugoden mehanizem za vzdrževanje kortikopapilarnega gradienta. Negativen učinek vasa recta postane pomembnejši, v kolikor kortikopapilarni gradient izničimo z zavrtjem protitočnega pomnoževanja (npr. z diuretiki zanke).

Kroženje uree

Do sedaj opisani sistem za tvorbo kortikopapilarnega osmotskega gradienta je vključeval v glavnem prispevek NaCl k hiperosmolarnosti medceličnine. Dejansko pa pri nastajanju koncentriranega seča vsaj 40 % osmolarnosti (približno 500 mOsm/l) prispeva dejavnost kroženja uree. Urea v presnovi nastaja v večjih količinah in se mora zato v seču precej zgotstiti, da bi se ob njenem izločanju ne izgubilo preveč vode. Za razliko od NaCl se urea v tubulih reabsorbira pasivno. Še posebej ob pomanjkanju vode in visoki ravni ADH se veliko uree pasivno reabsorbira iz medularnih zbiralc v medularno intescijsko tekočino. Del nefrona od tankega dela descendentne in ascendentne Henlejeve zanke nazaj do medularnega dela zbiralca pa je slabo propusten za ureo, tako da se večina uree reabsorbira šele v zbiralcu. Ob pomanjkanju vode in visokem ADH se v kortikalnih in

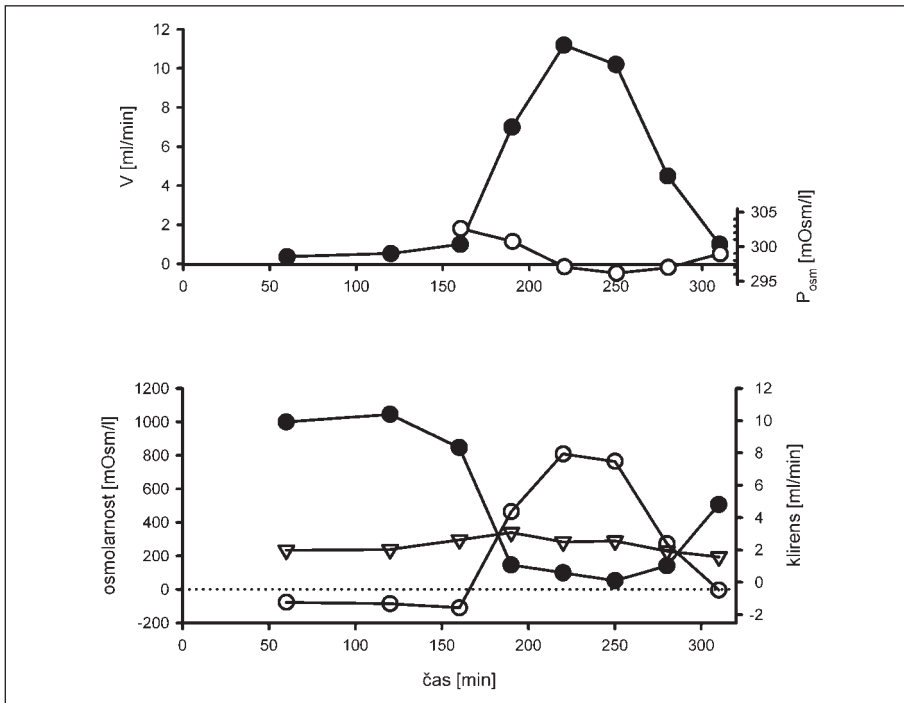
zunanjih zbiralcih sredice urea zaradi izstopanja vode zelo skoncentrira. Ker so zbiralca ledvične sredice propustna za ureo, ta vstopa v medceličnino sredice. Zaradi visoke ravni ADH hkrati izstopa tudi voda, tako da se urea v seču praktično ne redči, čeprav se reabsorbira. Urea je eden od poglavitnih proizvodov presnove v organizmu, zato je pomembno, da se izloča koncentrirana ob hkratni izgubi čim manjše količine vode.

Antidiuretični hormon

Fiziološki pomen protitočnega pomnoževanja in izmenjave v zankah in vasa recta je še dodatno podprto prek učinkov antidiuretičnega hormona (ADH) na propustnost tubulov in zbiralc za vodo.

Človeški ADH je oktapeptid (vsebuje 8 aminokislin) z disulfidno vezjo v verigi in bazično aminokislino arginin. Hormon nastaja v celičnih telesih nevronov supraoptičnega in paraventricularnega jedra hipotalamusa. Ti nevroni tvorijo živčne končiče na žilju zadajšnjega režnja hipofize. Poglavitni dražljaj za proženje izločanja ADH je povišanje osmolarnosti, ki vzdraži osmoreceptorje v hipotalamusu in sproži sekrecijo ADH. Hormon po žilju doseže principalne celice v distalnem tubulu ter medularnih in kortikalnih zbiralcih. Vezava hormona na receptor na membrani principalne celice sproži znotrajcelično signalno pot, ki omogoča prenos vodnih kanalov (akvaporinov) na membrano teh celic. Poleg povečanja propustnosti za vodo ima ADH tudi druge učinke, ki vključujejo žilno krčitev in povečano propustnost za ureo v zbiralcu. Ob dolgotrajni žeji se tako tvori majhen volumen seča in je klirens za vodo negativen (slika 11, glej poglavje Klirens vode). Znižanje osmolarnosti ob zaužitju večje količine vode relativno hitro zavre sekrecijo ADH in tako znižuje število vodnih kanalov na membrani principalnih celic in propustnost za vodo. Tok seča se v nekaj deset minutah značilno poveča, klirens vode postane pozitiven. Tako stanje imenujemo fiziološki diabetes insipidus (slika 11).

Prenos vode in soli v proksimalnem tubulu, obeh tankih delih Henlejeve zanke, odebeltjem ascendentnem delu zanke in začetnem delu distalnega tubula ni odvisen od ADH. Prav tako je od ADH neodvisen prenos soli



Slika 11. Časovni potek obremenitve žejnega človeka z vodo. Zdrav moški, ki je žejal 10 ur, potem pa v nekaj minutah popil dober liter vode. Zaradi hude obremenitve z vodo se popolnoma zavre izločanje ADH. V zgornjem grafu sta prikazana volumen seča (polni krogi) ter osmolarnost plazme (prazni krogi). Spodnji graf prikazuje osmolarnost seča (polni krogi), osmotski klirens (prazni trikotniki) in klirens vode (prazni krogi). Med žejo je osmolarnost seča visoka in klirens vode negativen, po obremenitvi z vodo se seč razredči po 100 mOsm/l in klirens vode postane pozitiven (glej tudi slike 12–14).

252

iz ascendentnega dela zanke in začetnega dela distalnega tubula, tako da ta del nefrona seč redči tako v odsotnosti kot prisotnosti ADH.

Nastajanje koncentriranega seča

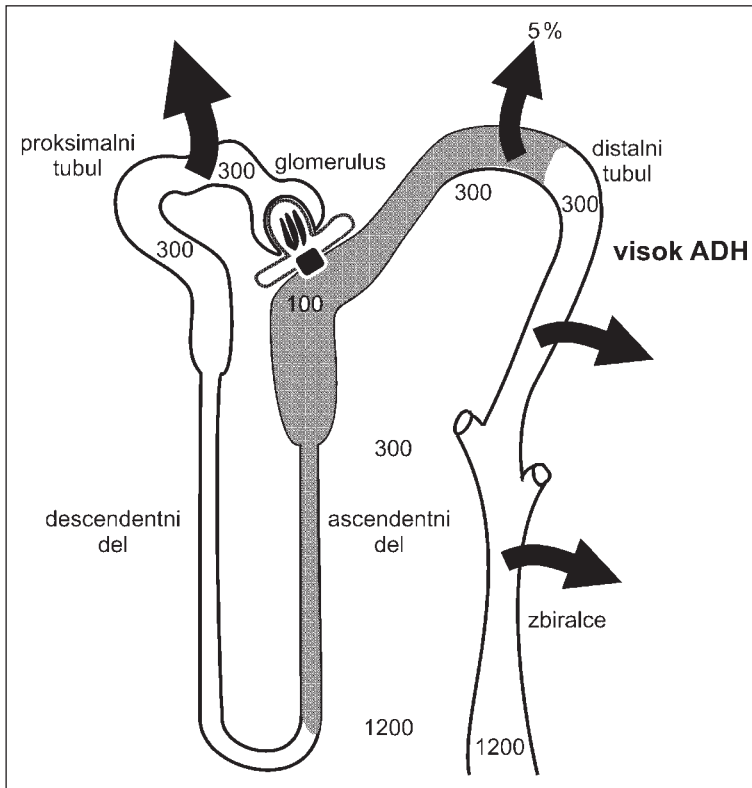
Koncentrirani ali hiperosmotski seč nastaja, kadar je raven krožečega ADH visoka (žeja, krvavitev). Kortikopapilarni gradient je visok, vzpostavi se zaradi protitočnega pomnoževanja, protitočne izmenjave in kroženja uree. Osmolarnost glomerularnega filtrata je enaka plazmi (300 mOsm/l). 67 % filtrirane vode se reabsorbira izoosmotsko (z Na^+ , Cl^- , HCO_3^- , glukozo, aminokislinami itn.) v proksimalnem tubulu. Razmerje $\text{TF}/\text{P}_{\text{osm}} = 1$ vzdolž celotnega proksimalnega tubula, ker se voda izoosmotsko reabsorbira s topljencem.

Odebeljeni ascendentni del Henlejeve zanke se imenuje tudi dilucijski segment. V njem se NaCl reabsorbira z aktivnim prenašalcem $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$. Ker je nepropusten za vodo, se

topljenici v tubulni tekočini redčijo. Tekočina, ki zapušča odebeljeni ascendentni del zanke, ima nizko osmolarnost (100 mOsm/l) in razmerje $\text{TF}/\text{P}_{\text{osm}} < 1$. Tubulna tekočina se še naprej redči v začetnem delu distalnega tubula, ki se imenuje tudi kortikalni dilucijski segment.

Šele v zadnjem delu distalnega tubula ADH povečuje propustnost vode v principalnih celicah. Tukaj se voda reabsorbira tako dolgo, dokler se osmolarnost ne izenači z osmolarnostjo okoliške medceličnine v ledvični skorji (300 mOsm/l). Razmerje $\text{TF}/\text{P}_{\text{osm}} = 1$ na koncu distalnega tubula zaradi osmotskega ravnovesja kot posledica prisotnosti ADH. Tudi v zbiralcu ADH povečuje propustnost za vodo v principalnih celicah.

Na poti skozi zbiralce seč teče mimo kortikopapilarnega gradienta (področij z naraščajočo osmolarnostjo), vzpostavlje-



Slika 12. Mehanizem nastanka hiperosmotskega seča v prisotnosti ADH. Številke opisujejo osmolarnost. Debelejše puščice prikazujejo reabsorpcijo vode. Deli nefrona, ki so neprepustni za vodo, so osenčeni (prirejeno po Valtin H, 1995).

nega s protitočnim pomnoževanjem in kroženjem uree. Voda se iz zbiralca reabsorbira tako dolgo, dokler se osmolarnost ne izenači z osmolarnostjo okoliške medceličnine. Osmolarnost tako nastalega seča je enaka tisti na zavoju Henlejeve pentlje (1200 mOsm/l). Razmerje TF/P_{osm} je večje kot 1, ker se vzpostavi ravnovesje s kortikopapilarnim gradientom v prisotnosti ADH.

Nastajanje redkega seča

Redek seč imenujemo tudi hipoosmolarni seč in ima nižjo osmolarnost kot plazma. Nastaja pri nizki ravni ADH (npr. vnos vode, fiziološki diabetes insipidus, sliki 11 in 13), oziroma kadar je ADH neučinkovit (nefrogeni diabetes insipidus).

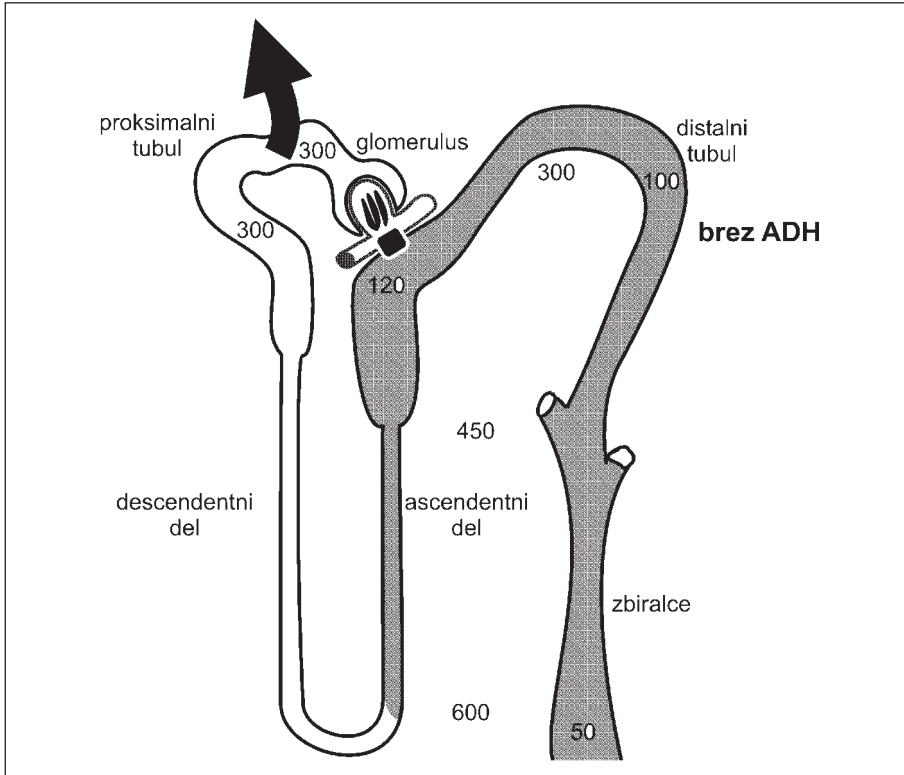
Kortikopapilarni osmotski gradient je znižan v odsotnosti ADH. V proksimalnem tubulu se kljub odsotnosti ADH še vedno 2/3 filtrirane vode reabsorbira izoosmotsko

(z Na^+ , Cl^- , HCO_3^- , glukozo, aminokislinami itn.) in je razmerje $TF/P_{osm} = 1$ vzdolž celotnega proksimalnega tubula.

Odebeljeni ascendentni krak Henlejeve zanke reabsorbira NaCl prek aktivnega prenašalca $Na^+-K^+-2Cl^-$ in je neprepusten za vodo, zato se topljenci v tubulni tekočini redčijo, vendar ne v tolikšni meri kot v prisotnosti ADH, tako da je razmerje $TF/P_{osm} < 1$.

V začetku distalnega tubula se v odsotnosti ADH reabsorbira NaCl. Distalni tubul je neprepusten za vodo, zato se seč nadalje redči. Razmerje $TF/P_{osm} < 1$.

Šele v zadnjem delu distalnega tubula se propustnost vode v principalih celicah v odsotnosti ADH zelo zmanjša. Zato navkljub temu, da tubulna tekočina teče skozi kortikopapilarni osmotski gradient (600 mOsm/l), ne pride do osmotskega izenačenja. Tako nastali seč ima zelo nizko osmolarnost (tudi do 50 mOsm/l), razmerje $TF/P_{osm} < 1$.



Slika 13. Mehanizem nastanka redkega seča v odsotnosti ADH. Številke označujejo osmolarost seča. Odebeljene puščice kažejo reabsorpcijo vode. Deli nefrona, ki so neprepustni za vodo, so osenčeni (prirejeno po Valtinu, 1995).

Klirens vode (C_{H_2O})

Klirens vode ni klasičen klirens, z njim se ocenjuje sposobnost nefrona za koncentriranje in redčenje seča. Prosta voda oziroma voda, prosta topljencev, nastaja v dilucijskih segmentih ledvic (odebeljeni ascendentni del in začetni del distalnega tubula), kjer se NaCl absorbira in prosta voda ostaja v tubulni tekočini. V odsotnosti ADH se ta prosta voda izloči, tako da je klirens vode pozitiven (slika 11). Nasprotno pa se v prisotnosti ADH prosta voda ne izloči, temveč se reabsorbira v končnem distalnem tubulu in zbirnih vodih, tako da je klirens vode negativen (slika 11). Klirens vode lahko izračunamo po enačbi:

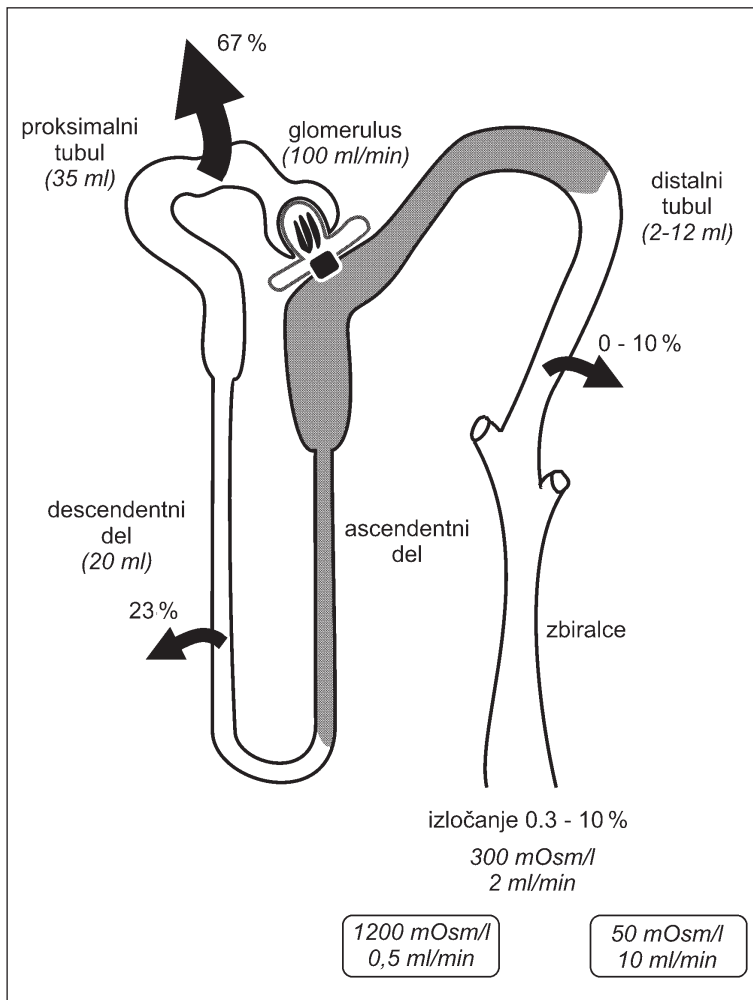
$$C_{H_2O} = V - C_{osm},$$

kjer je V pretok seča in C_{osm} osmolarni klirens ($U_{osm} \times V/P_{osm}$) v ml/min.

Če je tako pretok seča 10 ml/min, osmolarost seča 100 mOsm/l, osmolarost plazme pa 300 mOsm/l, je klirens vode torej:

$$\begin{aligned} C_{H_2O} &= V - C_{osm} = 10 \text{ ml/min} - 100 \text{ mOsm/l} \\ &= 10 \text{ ml/min} - 3,33 \text{ ml/min} = + 6,7 \text{ ml/min}. \end{aligned}$$

Izostenurični seč je seč, katerega osmolarost je enaka osmolarosti plazme. Klirens vode je v tem primeru 0. Nastaja pri zdravljenju z diuretiki zanke, ki zavirajo reabsorpcijo NaCl v odebeljenem ascendentnem kraku ter posledično zavrejo redčenje v tem delu in nastanek kortikopapilarnega osmotskega gradienta. Zato se seč ne more redčiti niti med velikim privzemom vode (zavrt dilucijski segment) ali koncentrirati med pomanjkanjem vode (ker ni kortikopapilarnega gradienta). Kadar je seč hipoosmotičen (nizek ADH), je klirens vode (C_{H_2O}) pozitiven. Tak seč v fizioloških razmerah nastaja po velikem vnosu vode, ki povzroči zavrtje izločanja ADH iz



Slika 14. Reabsorpcija in izločanje vode iz nefrona. Odebeljene puščice kažejo reabsorpcijo vode. Deli nefrona, ki so neprepustni za vodo, so osenčeni. (Prirejeno po Valtinu, 1995). V oklepajih so količine vode v posameznih delih nefrona, ki se pretoči v minuti. Podrobnosti so razložene v besedilu.

posteriorne hipofize (slika 11). V prisotnosti ADH pa je seč hiperosmotičen in je klirens vode negativen. V fizioloških razmerah nastaja med pomanjkanjem vode, kadar se izločanje ADH iz hipofize poveča. V izoosmotskih razmerah se izloči približno 2 ml na minuto, pri maksimalni hipoosmози (50 mOsm/l) se

v istem času izloči 10 ml seča, pri maksimalni hiperosmози (1200 mOsm/l) pa zgolj 0,5 ml (slika 11). Značilno večji volumen vode se tako ohrani pri prehodu med redkim sečem in izoteničnim sečem (8 ml/min), kot pa pri prehodu iz normoosmotskega v koncentriran seč (1,5 ml/min) (slika 14).

LITERATURA

1. Costanzo LS. BRS Physiology (Board Review Series). 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
2. Guyton AC, Hall JE. Human physiology and mechanisms of disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp; 1997.
3. Kordaš M. Kronična insuficienca ledvic. V: Ribarič S, ur. Izbrana poglavja iz patološke fiziologije. 8th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 1996.

4. Schmidt RF, Thews G, Lang F. *Physiologie des Menschen*. 28th ed. Berlin: Springer Verlag; 2000.
5. Valtin H, Schaffer JA. *Renal function*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1995.
6. Valtin H. »Drink at least eight glasses of water a day.« Really? Is there scientific evidence for »8 × 8«? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283 (5): R993–1004. Rew.

Prispelo 7.3.2005